

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 83 07866

(54) Procédé et dispositif de traitement thérapeutique par transmission d'une substance active à travers la peau.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 L 15/03.

(22) Date de dépôt..... 11 mai 1983.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : US, 25 mai 1982, n° 381,994.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 48 du 2-12-1983.

(71) Déposant : Société dite : ALZA CORPORATION, société enregistrée conformément aux lois de l'Etat de Californie. — US.

(72) Invention de : Harold M. Leeper.

(73) Titulaire :

(74) Mandataire : Cabinet Armengaud Jeune, Casanova et Lepeudry,
23, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

La présente invention concerne des dispositifs destinés à transmettre un agent actif à la peau, et plus précisément un système thérapeutique transdermique monolithique élastomère.

5 L'invention concerne un objet manufacturé destiné à transmettre une substance pharmaceutique ou un autre agent actif, au corps, à travers la peau, afin qu'un effet thérapeutique ou avantageux puisse être obtenu. On a déjà proposé divers dispositifs à cet effet, et ceux-ci vont des pansements
10 adhésifs contenant des agents à action topique et systémique, comme décrit dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3 249 109, 3 339 546 et 3 598 122. On a suggéré d'utiliser, à la place d'un adhésif pour le maintien d'un pansement au contact de la peau, une bande de caoutchouc pour le maintien
15 d'une source de substance pharmaceutique au contact de la peau comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 289 749. On a aussi proposé le maintien d'une étoffe imprégnée d'un médicament, sous forme d'une chaussette ou d'un brassard, au contact de la peau, à l'aide de fils élas-
20 tiques de caoutchouc tissés dans l'étoffe comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 200 037. D'autres procédés de transmission de substances pharmaceutiques à la surface du corps mettent en oeuvre la formation d'un gant à l'aide d'une matière analogue à un film, contenant un médicament
25 comme décrit dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 2 693 438 et 3 328 259. Bien que tous ces dispositifs aient permis la distribution de l'agent actif à la peau, des problèmes continuent à se poser du fait du coût, de la complexité ou de la possibilité d'obtenir des caractéristiques
30 reproductibles. Ainsi, les pansements adhésifs nécessitent la disposition d'une matière adhésive séparée entre la source d'agent actif et la peau, et l'adhésif doit combiner des propriétés indispensables de compatibilité chimique et physique avec l'agent actif et d'adhésivité convenable. Les tissus
35 doivent être formés à partir de matières différentes et nécessitent l'imprégnation ultérieure du tissu par un agent actif convenable. L'utilisation d'une bande de caoutchouc ou de main-

tien en place d'un réservoir d'agent actif nécessite au moins deux éléments et la bande de caoutchouc peut se séparer du réservoir ou peut se déplacer par rapport à celui-ci. Dans le cas des films contenant un médicament, réalisés sous forme
5 de gants, de brassards ou de manchons, ils sont formés en général sur place et sont destinés essentiellement à recouvrir la peau brûlée ou blessée et dépendent des caractéristiques d'adhésivité de leurs films, de leur solubilité dans l'eau ou de la présence d'une matière thermoplastique qui peut se ramol-
10 lir à température ambiante pour que le gant reste au contact du corps.

Bien qu'on sache que des liants de caoutchouc dans lesquels une substance pharmaceutique est dispersée ou est retenue à l'intérieur de la structure puisse être utilisés
15 comme réservoir implantable de substance pharmaceutique, comme décrit dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3 279 996 par exemple, on n'a pas encore suggéré l'utilisation des propriétés élastiques des structures contenant un agent élastique élastomère pour le maintien de la surface qui dégage l'agent
20 actif du dispositif élastomère en contact intime et étroit avec la peau, dans un système thérapeutique transdermique.

L'invention concerne une structure élastomère qui peut entourer ou enfermer un organe du corps et dans laquelle est dispersée une certaine quantité d'agent actif destiné à
25 être distribué à la peau, la structure élastomère étant maintenue au contact de la peau essentiellement à cause de l'élasticité de la structure elle-même. Le système thérapeutique selon l'invention est de fabrication extrêmement simple, il peut être réalisé sous de nombreuses formes, notamment sous
30 forme de bande destinée à entourer un organe du corps tel qu'un doigt, une jambe ou un bras, sous forme de manchon destiné à entourer une articulation telle que le coude, le genou ou l'épaule, ou sous forme de gant ou de chaussette destiné à entourer totalement une main ou un pied, ou sous
35 forme d'un lien élastique tel qu'une ceinture, un bracelet ou un bandage par exemple. Lorsque la structure élastomère est réalisée de manière que, lorsqu'elle est à l'état relaxé,

sa dimension est inférieure à sa dimension dans les conditions d'utilisation, la force d'élasticité évite l'utilisation de tout adhésif pour le contact intime entre le système thérapeutique et la peau si bien que la réalisation et
5 la construction du dispositif ainsi que son enlèvement et sa réutilisation sont très simplifiés. De plus, lorsque le caoutchouc choisi a de faibles propriétés de relaxation sous contraintes, le dispositif peut être réutilisable, alors que, lorsque le caoutchouc choisi a des caractéristiques
10 contrainte-déformation relativement constantes, le dispositif peut être utilisé pour une plage de dimensions d'organes très grande, sans que le dispositif soit trop lâche sur les organes de petit diamètre ou trop serré sur les organes de grand diamètre.

15 L'invention concerne donc un dispositif thérapeutique transdermique élastomère tel que les propriétés élastiques du dispositif lui-même assurent le maintien du dispositif au contact de la peau.

Elle concerne aussi un dispositif thérapeutique
20 transdermique élastomère dont la dimension, à l'état relaxé, est inférieure à la dimension dans les conditions d'utilisation.

Elle concerne aussi un dispositif thérapeutique transdermique élastomère monolithique.

25 Elle concerne aussi un dispositif thérapeutique transdermique élastomère qui peut être appliqué et retiré de façon répétée.

Elle concerne aussi un dispositif thérapeutique transdermique élastomère qui peut être utilisé sur des or-
30 ganes ayant des dimensions très différentes.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux de la description qui va suivre, faite en référence au dessin annexé sur lequel :

la figure 1 est une perspective d'un mode de réalisation de dispositif selon l'invention ;
35

la figure 2 est une perspective d'un autre mode de réalisation de l'invention ;

la figure 3 est une perspective d'un autre mode de réalisation de l'invention ;

la figure 4 est une coupe agrandie d'un autre mode de réalisation de l'invention ;

5 la figure 5 est une coupe agrandie d'un autre mode de réalisation de l'invention ; et

la figure 6 est un graphique représentant la relation contrainte-déformation d'un élastomère de polyisoprène qui peut être utilisé selon l'invention, les ordonnées repré-
10 sentant la contrainte, pour la section d'origine, et les abscisses la déformation dans le cas de polyisoprène polymérisé en présence de peroxyde de dicumyle, la réduction des contraintes étant de 5,24 % en 26 h.

La figure 1 représente le mode de réalisation le
15 plus simple de l'invention. Un dispositif thérapeutique transdermique 10 selon l'invention a un dispositif destiné à entourer un organe et qui, dans ce mode de réalisation, est une bande élastique continue formée d'un liant élastomère monolithique 1 dans lequel est dispersé un agent actif 2 (repré-
20 senté par des points qui indiquent des peaux d'agent actif sous forme de petites particules d'agent actif, de gouttelettes liquides d'un agent actif, des compositions solides, liquides ou gélifiées contenant un agent actif, ou des microcapsules contenant un agent actif, par exemple). Comme l'in-
25 dique la figure 1, le dispositif est représenté en trait plein à l'état relaxé, sans application de contrainte, et en traits interrompus, dans la position d'utilisation lorsqu'il est appliqué sur un organe tel qu'un doigt, un bras ou une jambe par exemple. La tension due à l'allongement de l'or-
30 gane élastique depuis son état relaxé jusqu'à sa position d'utilisation constitue le moyen de maintien de la surface interne du dispositif en contact intime avec la peau afin que l'agent actif puisse être transféré du dispositif au corps. La tension doit suffire pour que le contact entre la
35 surface qui dégage l'agent et la peau soit intime, et elle ne doit pas être élevée au point de provoquer une gêne ou de réduire la circulation. On peut obtenir de façon générale

un contact convenable lorsque la contrainte appliquée à l'élastomère est d'au moins 0,65 bar environ, et une gêne apparaît au-delà de 3,3 bars. La valeur avantageuse est comprise de préférence entre 1,3 et 2,3 bars environ. Le 5 degré d'allongement à partir de l'état relaxé jusqu'à la position d'utilisation, donnant la contrainte voulue, varie dans une certaine mesure avec les caractéristiques de l'élastomère, mais il est en général compris entre 5 et 50 % environ et de préférence entre 10 et 20 % environ.

10 Il faut noter que l'invention ne dépend pas d'une combinaison particulière d'agent actif et d'élastomère, car tout agent actif qui peut être administré à la peau et à travers celle-ci peut être distribué dans un liant élastomère compatible chimiquement à l'agent et capable de per- 15 mettre à cet agent de traverser la structure par diffusion ou d'une autre manière en quantité qui, compte tenu de la surface efficace du dispositif, suffit à l'obtention de l'effet thérapeutique, avantageux ou autre voulu. L'invention concerne ainsi l'utilisation d'une composition polymère élasto- 20 mère quelconque dans la mesure où le liant élastomère est combiné à l'agent actif, où le produit résultant dégage l'agent avec le débit voulu pendant une période voulue et que l'agent puisse être incorporé à la structure élastomère sans décomposition chimique, dégradation ou réactif auxiliaire 25 indésirable. Compte tenu de ces applications très larges, l'homme du métier peut choisir les combinaisons particulières d'agent actif et d'élastomère à partir d'un grand nombre de caoutchoucs naturels et synthétiques qui peuvent donner les résultats voulus selon l'invention.

30 Cependant, il est en général avantageux d'utiliser plus précisément les matières élastomères naturelles et synthétiques suivantes : les caoutchoucs de polybutadiène, de polyisoprène, de polyisobutylène, naturels, de polyuréthane et de silicone, les copolymères d'acétate de vinyle et d'acry- 35 lates d'alkyle respectivement avec des monomères à insaturation éthylénique, les copolymères butadiène-styrène, les copolymères butadiène-acrylonitrile, les caoutchoucs de polychloroprène,

de polyéthylène chloré, de polyépichlorhydrine, de copolymères d'éthylène et de propylène, de copolymères d'éthylène, de propylène et de diène monomère, et des polyesters élastomères par exemple. En outre, des mélanges de divers élastomères peuvent être utilisés pour la formation d'un liant élastomère et les propriétés globales peuvent être réglées avec plus de précision que lors de l'utilisation d'un seul élastomère.

On peut utiliser divers dispositifs pour l'incorporation de l'agent actif dans le polymère élastomère, d'une manière connue dans la technique. Par exemple, dans le cas d'élastomères tels que le caoutchouc naturel ou d'autres caoutchoucs qui sont fabriqués à partir d'une gomme qui est ensuite vulcanisée, l'agent actif peut être mélangé à la gomme avec d'autres adjuvants tels que des plastifiants, des adoucissants, des agents d'adhésivité, des additifs et des agents modificateurs de la vitesse de dégagement de la substance pharmaceutique, par calandrage classique ou par mélange intensif suivi par une vulcanisation normale. Lorsque les conditions de calandrage et de vulcanisation sont telles qu'elles peuvent nuire à l'agent actif particulier, par exemple une composition à base de nitroglycérine, l'agent actif peut être mélangé à un prépolymère liquide tel que "Silastic" 382 par exemple, et avec d'autres adjuvants tels qu'indiqués précédemment, avant d'être soumis à une réaction de réticulation ou de vulcanisation par addition d'un agent convenable tel que l'octoate stanneux dans le cas de la matière "Silastic" 382. L'agent actif peut aussi être mélangé à un latex aqueux puis moulé et polymérisé de manière classique à basse température.

Bien que les procédés indiqués de fabrication concernent l'incorporation de l'agent actif dans le liant élastomère avant la vulcanisation ou le durcissement, il est aussi possible que l'agent soit incorporé à la structure élastomère déjà formée et vulcanisée ou durcie, par imprégnation comme décrit par exemple dans le brevet précité des Etats-Unis d'Amérique n° 3 279 996. Ainsi, diverses techniques sont connues

des hommes du métier et permettent l'incorporation de l'agent actif dans un liant élastomère, et la section du procédé particulier de fabrication qui convient le mieux à un système particulier agent actif-élastomère est dans la compétence
5 de l'homme du métier.

Dans la plupart des cas, il est souhaitable que l'agent actif soit présent dans le liant élastomère à des concentrations supérieures à la valeur de saturation de l'agent dans le liant. Les dépôts d'agent actif dispersé ainsi formés
10 constituent des réservoirs qui fournissent de l'agent au liant et remplacent ainsi l'agent qui diffuse de la structure monolithique vers la peau puis dans le système circulatoire. La durée de vie du dispositif peut ainsi être prolongée et en outre, dans certains cas, comme décrit plus en détail dans la
15 suite du présent mémoire, la vitesse de réaction peut être pratiquement constante au cours du temps.

Bien que divers élastomères puissent être utilisés selon l'invention comme indiqué précédemment, certains d'entre eux ont des caractéristiques souhaitables qui rendent pré-
20 férable leur utilisation dans certaines conditions. Par exemple, les polybutadiènes, étant donné leur température relativement faible de transition vitreuse sont en général plus perméables aux agents actifs que les caoutchoucs tels que le polyisobutylène et on les préfère donc dans les systèmes à débit
25 élevé. En outre, les polybutadiènes acceptent très facilement les agents modificateurs tels que les agents d'adhésivité, les adoucissants et divers adjuvants. D'autre part, certains caoutchoucs tels que le caoutchouc de polyisoprène, ayant une réticulation monosulfurée ou carbone-carbone à valence
30 primaire, présentent de manière connue une diminution relativement lente des contraintes et une relation relativement constante entre les contraintes et les déformations. La figure 6 représente un exemple de relation contrainte-déformation de tels élastomères, lors du premier cycle d'allongement-maintien-
35 contraction. Entre 10 et 20 % d'allongement, la contrainte augmente d'environ 2,6 à 3,3 bars. Ainsi, un dispositif d'une seule dimension permet une variation importante de la dimension

de l'organe à traiter, avec un bon contact permettant une distribution efficace de l'agent actif, sans gêne ou perturbation de la circulation.

La relaxation des contraintes qui a lieu lors du
5 maintien à l'état sous tension est représentée par la distance séparant les parties supérieure et inférieure de la courbe. Comme elle est relativement faible, la force exercée sur la peau pendant que le dispositif est porté ne diminue pratiquement pas et le dispositif peut être retiré puis remis
10 en place sans réduction notable des contraintes (10 % environ ou moins).

Ces caractéristiques donnent au produit final la propriété d'exercer une pression relativement constante sur la peau, pour toute une gamme de dimensions de l'organe autour
15 duquel le dispositif doit être appliqué, et le dispositif peut aussi être retiré et réutilisé sans détérioration notable de ses propriétés élastomères.

Certains caoutchoucs de polyisoprène ou d'autres caoutchoucs naturels et synthétiques peuvent subir une vul-
20 canisation à basse température sans les effets nuisibles de la vulcanisation à température élevée ou des contraintes de cisaillement subies lors du calandrage et ils sont donc aussi utiles pour la distribution d'agents actifs sensibles tels que la nitroglycérine.

25 Quelles que soient les techniques de mélange ou de vulcanisation utilisées, il existe des procédés connus permettant la formation du liant élastomère à toute configuration souhaitable. De telles techniques comprennent notamment le moulage, la coulée, l'extrusion et la découpe, par exemple,
30 si bien que des bandes, des gants, des chaussettes, des manchons, des tubes et des feuilles ou d'autres objets élastiques peuvent être formés.

La figure 2 représente un dispositif thérapeutique transdermique 20 selon l'invention qui a un dispositif des-
35 tiné à entourer un organe et qui est formé d'un liant élastomère 1 dans lequel un agent actif 2 est dispersé, le liant étant sous forme d'un gant (ou d'une chaussette dans le cas

d'un pied). A l'état relaxé comme représenté, le gant est plus petit que la main à laquelle il est appliqué si bien qu'une force de compression est appliquée sur les doigts et la main et maintient le gant en contact intime avec la peau pendant qu'il distribue l'agent actif. L'utilisation d'un gant ou d'une chaussette est particulièrement utile pour la distribution d'agents anesthésiques, analgésiques, anti-arthritiques ou anti-inflammatoires, pour le traitement de l'endolorissement ou du gonflement des articulations du pied ou de la main. Un tel dispositif est formé couramment par la technologie utilisée habituellement pour la formation des gants chirurgicaux à partir d'un latex, l'agent actif et d'autres adjuvants ou additifs étant introduits dans le latex avant la coulée et la polymérisation. Dans une variante, le gant peut être formé de manière classique et l'agent actif peut ensuite être introduit dans l'élastomère par imprégnation à partir d'une solution de l'agent actif dans un solvant qui a un effet de gonflement sur l'élastomère et qui peut ensuite être chassé par évaporation.

Dans certains cas, par exemple lorsque la surface d'un dispositif tubulaire, destinée à être au contact de la peau, est si grande qu'elle peut transmettre trop d'agent actif par exemple, l'élastomère dans lequel la substance pharmaceutique est introduite peut être sous forme d'un lien ou d'une partie du dispositif qui entoure l'organe. Ainsi, comme l'indique la figure 3, un dispositif 30 comporte un liant élastomère monolithique 1 dans lequel des dépôts 2 d'agent actif sont dispersés, et ce liant est fixé par collage, liaison, couture ou d'une autre manière robuste à un ou plusieurs éléments 31 destinés à entourer un organe, le dispositif étant représenté sous forme d'une ceinture ayant une boucle et une languette. Lors du fonctionnement, le dispositif 30 peut être placé autour d'un organe, par exemple d'un poignet, et serré afin que le liant 1 soit étiré et exerce la force voulue de contact avec la peau.

La figure 4 est une coupe de la structure d'une paroi d'un dispositif thérapeutique transdermique monolithique

tubulaire selon l'invention dans lequel la surface du dispositif qui doit être au contact de la peau a été traitée selon les enseignements du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 923 939 afin que la cinétique du dégagement de l'agent
5 actif soit améliorée par formation in situ d'une barrière pauvre en agent actif à la surface du dispositif qui est proche de la peau. Ainsi, comme l'indique la figure 3, des dépôts 2 d'agent actif sont dispersés dans le liant élastomère 1, mais la surface interne, destinée à être au contact de la
10 peau, a été traitée afin que l'agent actif ait été retiré sur une partie d'épaisseur a qui peut correspondre à environ 5 % de l'épaisseur totale du dispositif.

Lorsque l'invention est destinée à la fabrication d'un dispositif thérapeutique transdermique monolithique
15 simple, il est aussi possible d'obtenir de nombreux avantages selon l'invention par utilisation d'une structure stratifiée dans laquelle la surface de contact avec la peau, l'autre surface ou les deux surfaces du dispositif sont formées d'une matière ayant des caractéristiques différentes de celles
20 du corps du dispositif élastomère. Comme l'indique la figure 5, un dispositif thérapeutique transdermique tubulaire 40 selon l'invention a un liant élastomère 1 dans lequel sont dispersés des dépôts 2 d'agent actif comme indiqué précédemment, une première surface du dispositif étant une couche
25 3 fixée fermement, par exemple par collage ou d'une autre manière, au liant 1, cette couche 3 ayant une fonction qui peut être de plusieurs types. Dans un premier mode de réalisation, la couche 3 peut être une membrane destinée à régler le débit de dégagement qui limite le débit de diffusion de
30 la substance pharmaceutique du dispositif vers la peau comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 996 934. Dans une variante, la couche 3 peut être sous forme d'une mousse ou d'une autre matière qui peut améliorer les caractéristiques tactiles du dispositif lorsqu'il est placé au
35 contact de la peau ou qui permette une meilleure respiration de la peau lorsque le dispositif est destiné à être maintenu sur la peau pendant de longues périodes, par exemple plusieurs

- jours ou plus. Dans ces modes de réalisation, la couche 3 constitue la surface de contact avec la peau du liant élastomère ou de telles couches peuvent être appliquées des deux côtés le cas échéant afin que le dispositif ne puisse pas être monté à l'envers. Dans une variante, la couche 3 de la surface qui n'est pas au contact de la peau peut être une barrière imperméable à l'agent actif afin que celui-ci ne puisse pas sortir ou s'échapper du liant élastomère ailleurs que du côté de la surface de contact avec la peau.
- 10 Dans ces modes de réalisation, la matière utilisée pour la formation de la couche 3 doit pouvoir s'allonger, de l'état relaxé dans lequel le dispositif est fabriqué et conservé, jusqu'à l'état étiré, dans lequel il est destiné à être utilisé, sans rupture, déchirure ou détérioration d'une autre
- 15 sorte. La matière 3 peut être un élastomère, bien que cette caractéristique ne soit pas essentielle puisque le liant 1 a une caractéristique élastique nécessaire au maintien de la pression de contact avec la peau à la surface du corps contre laquelle est appliqué le dispositif.
- 20 On considère maintenant des exemples particuliers de différents modes de réalisation.

EXEMPLE 1

On prépare la composition suivante par les techniques classiques de préparation de caoutchouc sur une calandre

25 à deux cylindres.

	<u>Parties en podis</u>
caoutchouc naturel, crêpe clair	100
stéarate de calcium (adjuvant de traitement)	2
acide stéarique (activateur de vulcanisation)	2
30 oxyde de zinc (activateur de vulcanisation)	5
diphénylamine alkylée (antioxydant)	1
soufre (agent de réticulation)	2,75
bisulfure de benzothiazyle (accélérateur)	1
bisulfure de tétraméthylthiurame (accélérateur	
35 secondaire)	0,1
hydrocortisone alcoolique (agent actif)	12,6

Le mélange formé est alors extrudé sous forme d'un

tube circulaire de 45 mm de diamètre et de 1,5 mm d'épaisseur. Des tronçons de longueur convenable de ce tube sont alors vulcanisés à l'autoclave à vapeur à une pression de 4 bars (153°C) pendant 5 min. Après la vulcanisation, on

5 fend le tube en bandes de 13 mm de largeur. Ces bandes contiennent alors 10 % en poids de substance pharmaceutique et sont destinées à être appliquées autour d'une cheville d'adulte afin qu'elles distribuent l'agent actif au système circulatoire en assurant le traitement de conditions inflammatoires.

10 EXEMPLE 2

Après vulcanisation, le tube préparé comme décrit dans l'exemple 1 est soumis à une circulation lente d'eau afin que celle-ci dissolve l'agent actif à la surface interne sur une profondeur d'environ 0,075 mm. L'effet de cette dis-

15 solution est d'améliorer le comportement cinétique de la libération de l'agent actif, ce comportement, fonction initialement de $t^{-1/2}$ devenant beaucoup plus proche d'une fonction t^0 .

EXEMPLE 3

20 On prépare la composition suivante par les procédés classiques de formation de composition de caoutchouc sur une calandre à deux cylindres.

	<u>Parties en poids</u>
polyisoprène cis de synthèse	100
25 oxyde de zinc	4
acide stéarique	1
bisulfure de tétraméthylthiurame	4
éphédrine	9,5

La composition formée peut alors être extrudée comme

30 décrit dans l'exemple 1 ou calandree sur une calandre de caoutchouc à quatre cylindres sous forme d'une feuille continue de 31 cm de largeur et 0,5 mm d'épaisseur. Elle est enroulée avec un revêtement convenable empêchant son collage, et le rouleau obtenu subit une vulcanisation à l'autoclave à vapeur

35 à 2,6 bars (140°C) pendant 3 h. Les tubes extrudés obtenus peuvent alors être fendus comme décrit dans l'exemple 1 ou la feuille vulcanisée peut être fendue en bandes de la largeur

et de la longueur voulues, ou mise sous toute autre forme convenable et utilisée pour la formation du dispositif thérapeutique transdermique de la figure 3. L'élastomère ainsi formé a essentiellement des liaisons monosulfurées de réticulation, et il présente une augmentation relativement faible des contraintes avec la déformation et une faible décroissance des contraintes. Le dispositif formé à partir de cette matière peut être enlevé puis réutilisé ou appliqué autour d'organes de dimensions différentes, donnant un allongement de 5 à 50 % et de préférence de 10 à 20 %. Le débit moyen de libération d'éphédrine dans l'eau est d'environ $2,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$.

EXEMPLE 4

On prépare la composition suivante à partir d'un latex de caoutchouc naturel.

	<u>Parties en poids</u>
15 latex concentré de caoutchouc naturel (68 % de matières solides)	147
carbonate de zinc (dispersion à 50 % dans l'eau)	30
20 soufre (dispersion à 50 % dans l'eau)	6
dibutyldithiocarbamate de zinc (dispersion à 50 % dans l'eau)	4
nitrate d'ammonium (30 % dans de l'hydroxyde d'ammonium à 5 %)	23
25 progestérone	6,7

Des formes convenables sont trempées dans cette composition de latex (une telle forme ayant par exemple la configuration d'une main) afin qu'il se forme une couche de 0,38 mm, puis on les retire et le film déposé peut sécher par évaporation de l'eau au cours d'un faible chauffage. Le caoutchouc sec, qui se trouve encore sur la forme, est alors chauffé à l'air entre 70 et 85°C et il peut se vulcaniser pendant une à deux heures. L'objet de caoutchouc peut alors être retiré de la forme par allongement. La dimension de la forme est choisie afin qu'elle donne un objet qui, lorsqu'il est appliqué sur la main, subit un allongement de 10 à 20 %. Le gant contient 5 % de progestérone et, à l'équilibre,

14

il libère environ $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$.

EXEMPLE 5

Une bande de caoutchouc naturel du commerce qui, mise à plat, a une longueur de 44,5 mm et une largeur de 5 9,4 mm, subit une extraction dans l'acétone bouillant pendant 8 h afin que les impuretés solubles dans l'acétone et de faible poids moléculaire soient retirées. La bande est alors imprégnée par de l'acétone contenant un extrait d'oestradiol à 45°C pendant 72 h et elle subit un séchage 10 à l'air à 45°C pendant 1,5 h. La bande contient alors 1,69 % d'oestradiol. La bande chargée de ce produit est immergée dans du monolaurate de polyéthylèneglycol saturé d'oestradiol afin que l'activateur d'imprégnation constitué par ce monolaurate soit introduit dans la bande sans que l'oestradiol 15 soit extrait. La composition finale contient 74,6 % de liant élastomère, 24,2 % de monolaurate de polyéthylèneglycol et 1,14 % d'oestradiol. Le dispositif thérapeutique transdermique résultant destiné à être appliqué sur la peau libère environ $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ d'oestradiol. Lorsqu'il est appliqué 20 autour du poignet d'une femme adulte de dimension moyenne, il subit un allongement d'environ 15 %.

EXEMPLE 6

On prépare la composition suivante par mélange classique sur une calandre à deux cylindres.

25	copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle	
	(40 % d'acétate de vinyle)	100
	aspirine (pure)	43

Le mélange ainsi formé subit une extrusion sous forme d'un tube de 0,1 mm d'épaisseur autour d'un tube de 30 0,05 mm de caoutchouc naturel. L'organe mince du stratifié ainsi extrudé en une seule opération constitue alors la membrane qui limite le débit de libération de l'aspirine du liant élastomère formé par le copolymère, vers un dispositif permettant une absorption infinie à une vitesse d'environ 35 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$, ayant une variation d'ordre zéro.

EXEMPLE 7

On mélange la composition suivante sur une calandre

15

classique à deux cylindres.

	<u>Parties en poids</u>
caoutchouc d'isoprène de synthèse	50,00
caoutchouc de butadiène	50,00
5 oxyde de zinc	5,00
acide stéarique	3,00
sulfénamide de N-tert-butyl-2-benzothiazole	0,65
4,4'-dithiomorpholine	0,55
soufre	1,65
10 propranolol base	5,83

La composition est transmise, sous forme d'une bande provenant de la calandre, à une boudineuse de tube de caoutchouc, et le tube est extrudé avec un diamètre de 57 mm et une épaisseur de paroi de 0,5 mm. Le tube non vul-

15 canisé est découpé en tronçons de 1,2 m puis vulcanisé à l'autoclave à vapeur pendant 30 min à 142°C. Après vulcanisation, le tube est fendu en bandes de 13 mm de largeur. Les bandes peuvent être appliquées autour de l'avant-bras afin qu'elles dégagent, du propranolol vers la peau avec un débit

20 qui est fonction de $t^{-\frac{1}{2}}$.

EXEMPLE 8

On prépare par mélange les deux compositions suivantes de caoutchouc, sur une calandre classique à deux cylindres.

	<u>A</u>	<u>B</u>
25 caoutchouc d'isoprène de synthèse	100	100
oxyde de zinc	3	5
acide stéarique	2	3
bisulfure de tétraméthylthiurame	3	6
30 propranolol	5,83	

Les compositions sont transmises individuellement sous forme de bandes à une boudineuse de tube de caoutchouc destinée à extruder simultanément deux composés séparés, d'une manière continue, sous forme d'un tube à double paroi

35 de 5,8 mm de diamètre, la composition A formant la couche externe de 0,5 mm d'épaisseur et la composition B formant la couche interne de 0,1 mm d'épaisseur. Le tube extrudé mais

non vulcanisé est découpé en tronçons de 1,2 m, enrobé dans un bain de talc formé dans des cuves peu profondes et vulcanisé à l'autoclave à la vapeur pendant 2 h à 140°C. Le tube vulcanisé est alors fendu en bandes de 13 mm de largeur 5 et les bandes sont alors lavées à l'eau afin que le talc soit retiré de la surface. La couche interne est réticulée de façon plus importante que la couche externe étant donné la plus grande quantité d'agent de vulcanisation qu'elle contient. Elle forme la surface la plus proche de la peau lors 10 de l'utilisation et présente donc plus de substance pharmaceutique plus faible que celui de la couche externe qui est moins réticulée et constitue un réservoir de la substance pharmaceutique. La surface interne joue le rôle d'un élément qui limite la vitesse de transmission et permet la libération du 15 propranolol vers la peau avec une vitesse qui est sensiblement constante pendant une partie importante de la durée d'utilisation du dispositif lorsqu'il est appliqué à un avant-bras ou une cheville par exemple.

Il est bien entendu que l'invention n'a été décrite 20 et représentée qu'à titre d'exemple préférentiel et qu'on pourra apporter toute équivalence technique dans ses éléments constitutifs sans pour autant sortir de son cadre.

REVENDEICATIONS

1. Dispositif thérapeutique transdermique destiné à distribuer un agent actif à la peau, caractérisé en ce qu'il comprend un dispositif destiné à entourer un organe d'un corps, une partie au moins de ce dispositif étant formée d'un liant élastomère (1) dans lequel un agent actif (2) est dispersé, la surface du liant qui est proche de la peau étant, lorsqu'elle est relaxée, plus petite que dans ses conditions d'utilisation, lorsqu'elle est appliquée autour d'un organe ou d'un corps, si bien que le liant élastomère (1) crée une force de compression agissant sur l'organe du corps, cette force étant suffisante pour que le contact permettant le transfert de l'agent actif entre le dispositif thérapeutique transdermique et la peau de l'organe soit établi et maintenu.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la concentration de l'agent actif dans l'élastomère est supérieure à la concentration à saturation de cet agent dans l'élastomère.
3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le liant élastomère (1) entoure l'organe du corps.
4. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le liant élastomère (1) est une matière choisie dans le groupe qui comprend les caoutchoucs naturels, les élastomères de synthèse et leurs mélanges.
5. Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que les élastomères de synthèse sont choisis dans le groupe qui comprend le polybutadiène, le polyisoprène, le polyisobutylène, le polyuréthane, les caoutchoucs d'éthylène-propylène, d'éthylène-propylène-diène, de polyester, de polychloroprène, de polyéthylène chloré, de polyépichlorhydrine, de silicone, les copolymères d'acétate de vinyle et d'éthylène, d'acrylate d'alkyle et d'éthylène, de butadiène et de styrène, de butadiène et d'acrylonitrile, ainsi que leurs mélanges.
6. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'allongement du liant (1) depuis son état relaxé jusqu'à ses conditions d'utilisation donne une contrainte com-

- prise entre environ 0,65 et 3,3 bars.
7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que la contrainte est comprise entre 1,3 et 2,3 bars.
8. Dispositif selon l'une des revendications 6 et 5 7, caractérisé en ce que l'élastomère présente une diminution relativement faible des contraintes dans la plage d'allongements.
9. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que la surface du liant élastomère (1) qui est proche de la peau comporte un dispositif (3) destiné à limiter la vitesse 10 de libération de l'agent actif.
10. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que sa structure est sous forme d'une chaussette.
11. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'élastomère est sous forme d'une gaine tubulaire.
- 15 12. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le dispositif est sous forme d'un gant (20).
13. Procédé de distribution d'un agent actif à la peau, caractérisé en ce qu'il comprend l'application autour d'un organe d'un corps, d'un dispositif (10) de distribution d'un 20 agent actif dont une partie au moins est un élément élastomère chargé d'un agent actif, et le maintien de l'élément élastomère au contact de la peau et sous tension pendant la période de distribution de l'agent actif, si bien que la contrainte produite par l'élément élastomère assure le contact permettant 25 le transfert de l'agent actif entre la peau et l'élément élastomère.
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la contrainte exercée dans l'élastomère est comprise entre 0,65 et 3,3 bars.
- 30 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que ladite contrainte est comprise entre 1,3 et 2,3 bars.

1/1

FIG.1

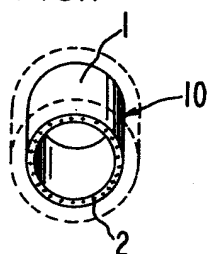


FIG.2

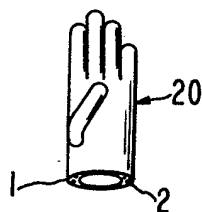


FIG.3

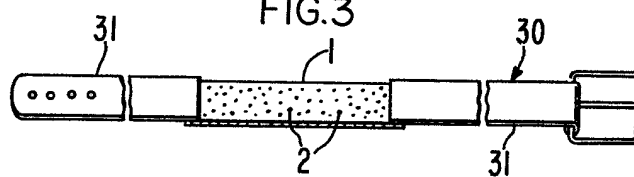


FIG.4

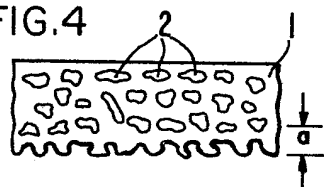


FIG.5

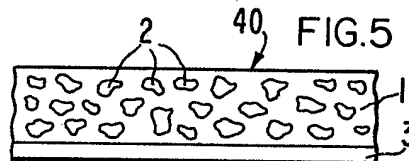


FIG.6

